





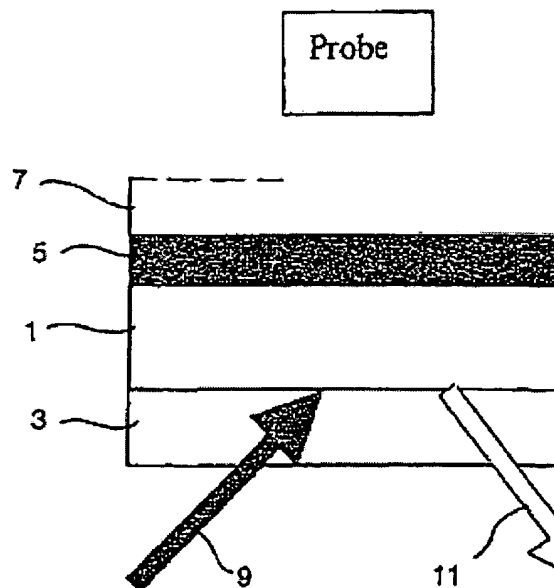


OPTICAL SENSOR AND SENSOR ARRAY

Patent number: WO02056023
Publication date: 2002-07-18
Inventor: KLIMANT INGO (DE); LEINER MARCO JEAN PIERRE (AT)
Applicant: PRESENS PREC SENSING GMBH (DE); KLIMANT INGO (DE); LEINER MARCO JEAN PIERRE (AT)
Classification:
- **international:** G01N33/58
- **europaean:** G01N21/64H; G01N33/58D
Application number: WO2002EP00337 20020115
Priority number(s): DE20011001576 20010115

Also published as: DE10101576**Cited documents:** DE1982965
 US5114676
 EP0907074
 US5577137
 US5618732
more >>**Report a data error****Abstract of WO02056023**

The invention relates to an optical sensor for determining at least one parameter in a sample. The optical sensor comprises an indicator material (in 1) responding to the parameter and having a short decay time and, a reference material (in 1) not responding to the parameter and having a long decay time. The optical sensor detects the measuring signal indicating the parameter to be detected on the basis of the luminescence responses of the indicator and the reference material that are commonly detected. The indicator and the reference material are immobilized on a common support (3). The layer facing the sample of the indicator material and of the reference material is covered by a layer (5) that allows contact between the indicator material and the sample but is substantially impermeable to the light used for exciting the indicator and the reference material. The layer prevents the sample from being influenced by the excitation light, thereby improving the measuring sensitivity of the sensor.



Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide

BEST AVAILABLE COPY

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
18. Juli 2002 (18.07.2002)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 02/056023 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: G01N 33/58

[DE/DE]; Spitalplatz C 191, 86633 Neuburg a.d. Donau
(DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP02/00337

(22) Internationales Anmeldedatum:
15. Januar 2002 (15.01.2002)

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): KLIMANT, Ingo
[DE/DE]; Ackerweg 4, 93098 Mintraching (DE).
LEINER, Marco, Jean, Pierre [LU/AT]; Am Eichen-
grund 10, A-8045 Graz (AT).

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
101 01 576.3 15. Januar 2001 (15.01.2001) DE

(74) Anwälte: WEICKMANN, Franz, Albert usw.; Weick-
mann & Weickmann, Postfach 860 820, 81635 München
(DE).

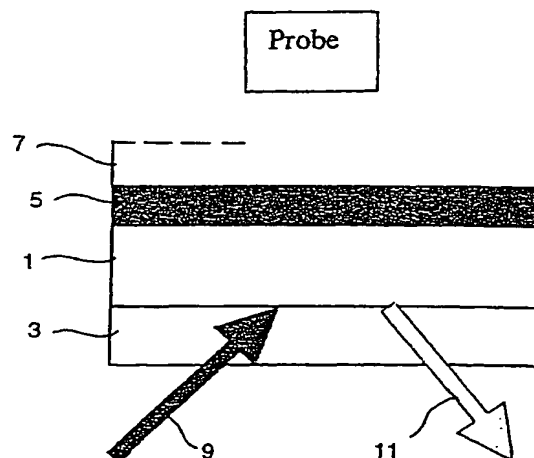
(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme
von US): PRESENS PRECISION SENSING GMBH

(81) Bestimmungsstaaten (national): JP, US.

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: OPTICAL SENSOR AND SENSOR ARRAY

(54) Bezeichnung: OPTISCHER SENSOR UND SENSORFELD



(57) Abstract: The invention relates to an optical sensor for determining at least one parameter in a sample. The optical sensor comprises an indicator material (in 1) responding to the parameter and having a short decay time and, a reference material (in 1) not responding to the parameter and having a long decay time. The optical sensor detects the measuring signal indicating the parameter to be detected on the basis of the luminescence responses of the indicator and the reference material that are commonly detected. The indicator and the reference material are immobilized on a common support (3). The layer facing the sample of the indicator material and of the reference material is covered by a layer (5) that allows contact between the indicator material and the sample but is substantially impermeable to the light used for exciting the indicator and the reference material. The layer prevents the sample from being influenced by the excitation light, thereby improving the measuring sensitivity of the sensor.

(57) Zusammenfassung: Ein optischer Sensor zur Bestimmung zumindest eines Parameters in einer Probe, enthält ein auf den Parameter ansprechendes Indikatormaterial (in 1) kurzer Abklingzeit und ein auf den Parameter nicht ansprechendes Referenzmaterial (in 1) langer Abklingzeit und dient zur Erfassung

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]



(84) Bestimmungsstaaten (*regional*): europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR).

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

eines den zu bestimmenden Parameter anzeigenden Meßsignals auf der Basis der gemeinsam erfaßten Lumineszenzantworten des Indikator- und Referenzmaterials. Das Indikator- und das Referenzmaterial sind auf einem gemeinsamen Träger (3) immobilisiert. Die zur Probe weisende Schicht des Indikatormaterials und des Referenzmaterials ist von einer Schicht (5) abgedeckt, die einen Kontakt zwischen dem Indikatormaterial und der Probe erlaubt, jedoch für das zur Erregung des Indikator- und Referenzmaterials verwendete Licht im wesentlichen undurchlässig ist. Die Schicht verhindert die Beeinflussung der Probe durch das Erregungslicht und verbessert daher die Meßempfindlichkeit.

Optischer Sensor und Sensorfeld

Beschreibung

5

Die Erfindung betrifft einen intern referenzierten optischen Sensor zur Bestimmung zumindest eines Parameters in einer Probe mit einem auf den Parameter ansprechenden Indikatormaterial kurzer Abklingzeit und einem auf den Parameter nicht ansprechenden Referenzmaterial langer Abklingzeit zur Erfassung eines den zu bestimmenden Parameter anzeigenden Meßsignals auf der Basis der gemeinsam erfaßten Lumineszenzantworten von Indikator- und Referenzmaterial.

Der optische Sensor benutzt ein Meßprinzip, welches die optische, insbesondere fluorometrische, Bestimmung verschiedener chemischer, physikalischer und biologischer Parameter mit Hilfe von z. B. zeitaufgelösten und Phasenmodulationstechniken ermöglicht. Hierbei wird z. B. die Summe aus den Lumineszenzsignalen des Indikatormaterials kurzer Abklingzeit und des Referenzmaterials langer Abklingzeit (mindestens einige hundert Nanosekunden) gemessen. Während die langlebige Lumineszenz vom den Parameter bestimmenden Analyten nicht beeinflusst wird, verändert sich die Intensität des hiermit coimmobilisierten Indikatormaterials kurzer Abklingzeit in Abhängigkeit von der jeweiligen Analytkonzentration. Da die durch Phasenmodulationstechniken ermittelte Phasenverschiebung zwischen den Lumineszenzantworten von Indikator- und Referenzmaterial nur vom Verhältnis der Intensitätsanteile der beiden Materialien abhängig ist, spiegelt sich darin direkt die Intensität der Lumineszenzantwort des Indikatormaterials wider. Man erhält somit eine interne Referenzierung der Signalintensität der Leuchtstoffe, so dass man im Prinzip mit einer einzigen Erregungslichtquelle und einem einzigen Photodetektor auskommt.

Unter der Voraussetzung, dass die Verteilung von Indikator- und Referenzmaterial beim Herstellungsprozess konstant gehalten wird, ist die Phasenverschiebung ausschließlich von der Konzentration des zu bestimmenden Parameters abhängig, während Schwankungen im optoelektronischen System, Verlusten in Lichtleitern, welche den Sensor mit der Erregungslichtquelle und dem Photodetektor verbinden, und den optischen Eigenschaften der Probe, das Signal nicht beeinflussen.

Details dieses Meßprinzips und Ausführungsbeispiele sind in der DE 197 33 341.9, der hierauf aufbauenden DE 198 29 657.6 sowie der korrespondierenden PCT/EP/98/04779 beschrieben und gezeigt, deren vollständiger Offenbarungsinhalt unter Bezugnahme hierin aufgenommen wird.

Das zum Erregen von Indikator- und Referenzmaterial benutzte Licht könnte jedoch Substanzen in der Probe nachteilig beeinflussen, so dass die Meßgenauigkeit des Sensors abnimmt, z. B. dadurch, dass die zu messenden Substanzen selbst durch das Licht verändert werden oder die Substanzen selbst zu unerwünschter Lumineszenz angeregt werden. Von besonderer Wichtigkeit ist dies bei der Messung von Körperflüssigkeiten, z. B. Blut, insbesondere der sog. "critical care analytes", wie etwa pH, O₂, CO₂, Natrium, Kalium, Calcium, Chlorid, Lithium, Magnesium und dgl., oder Kulturmedien.

Aufgabe der Erfindung ist es daher, bei einem optischen Sensor der eingangs genannten Art die Meßgenauigkeit zu erhöhen.

Zur Lösung der Aufgabe wird vorgeschlagen, dass das Indikatormaterial und das Referenzmaterial auf einem gemeinsamen Träger immobilisiert sind und dass die zur Probe weisende Seite des Indikatormaterials und des Referenzmaterials von einer Schicht abgedeckt ist, die einen Kontakt zwischen dem Indikatormaterial und der Probe erlaubt, jedoch für das zur

Erregung des Indikator- und Referenzmaterial verwendete Licht im wesentlichen undurchlässig ist.

5 Diese Schicht verhindert, dass das Erregungslicht zur Probe selbst gelangt, und dass die Probe selbst Licht an den Detektor zurückschickt. Dies erhöht die Meßgenauigkeit des Sensors und damit des gesamten Meßsystems.

10 Bevorzugt handelt es sich bei der Schicht um eine pigmentierte Polymerschicht, etwa mittels Ruß oder Metalloxid, z. B. Eisenoxid- oder Titandioxid.

15 Wenn der Sensor zur Messung des pH oder von Chlorid oder anderen Ionen ausgelegt ist, kann es sich bei der Schicht um eine für in der Probe gefärbte Substanzen permeable, insbesondere ionenpermeable Hydrogelschicht handeln, z. B. hydrophiles Polyurethan oder/und Poly-Hydroxyethylmethacrylat(HEMA) oder/und Ruß. Zur Messung von Gasen, wie etwa CO₂, O₂, wird bevorzugt eine unter Normalbedingungen gasförmige Substanzen permeable und gegebenenfalls ionenpermeable Abeckschicht, z. B. aus Silikon oder Teflon verwendet. Falls der Sensor zur
20 Messung der Temperatur in einer Probe verwendet werden soll, in der sich Substanzen befinden, auf die das Indikatormaterial ansprechen würde, wird die Schicht für diese Substanzen undurchlässig gewählt.

25 Falls der Sensor als Enzymoptode zur Erfassung eines enzymatisch zu bestimmenden Analyten verwendet werden soll, kann die das Indikator- und Referenzmaterial abdeckende Schicht von einer für den messenden Analyten spezifischen Enzymschicht überlagert sein, wie etwa Glukose-Oxidase zur Messung von Glukose oder Lactat-Oxidase zur Messung von Lactat.

30

Bei der oben erwähnten Sensoranordnung der DE 197 33 341.9 und der DE 198 29 657.6 bzw. PCT/EP98/04779 wird nur ein einziger intern

referenzierter Sensor beschrieben, mit dem dann nur ein einziger Parameter in einer Probe gemessen werden kann.

5 In vielen Fällen ist es aber erwünscht, in einem einzigen Meßvorgang mehrere unterschiedliche Parameter gleichzeitig zu messen, wie z. B. in Körperflüssigkeiten in medizinischen Anwendungen.

10 Sollen mehrere verschiedene Parameter gleichzeitig gemessen werden können, kann unter Bildung eines Sensorfelds an dem Träger zusätzlich zumindest ein auf einen zweiten Parameter ansprechender zweiter optischer Sensor, z. B. der eingangs genannten Art, angebracht sein. Bei dem zweiten optischen Sensor kann es sich auch um einen sog. Abklingzeit-Sensor handeln, der auf den zweiten Parameter anspricht und dessen Indikatormaterial eine sich in Abhängigkeit von dem zweiten
15 Parameter veränderliche Abklingzeit aufweist oder/und um einen Sensor, dessen Lumineszenzintensität sich in Abhängigkeit vom zweiten Parameter ändert. In beiden Fällen kann die Abdeckschicht sämtliche Sensoren des Sensorfelds oder zumindest zwei Sensoren davon gemeinsam abdecken.

20 Eine bevorzugte Kombination besteht zum Beispiel darin, dass erste intern referenzierte Sensoren zur Messung des pH und des CO₂-Partialdrucks und zweite, als Abklingzeitsensor ausgeführte Sensoren zur Messung von Sauerstoff und gegebenenfalls Temperatur zu einem Sensorfeld kombiniert sind.

25 Das Indikatormaterial des zweiten Sensors kann so gewählt sein, dass dessen Abklingzeit im Bereich der Abklingzeit des Referenzmaterials des ersten Sensors liegt, wobei bevorzugt diese beiden Materialien identisch sind.

30 Man kann dann ein identisches Phasendetektionssystem zum Auswerten der Signale der intern referenzierten Sensoren sowie auch der

Abklingzeitsensoren auf der Basis des identischen Phosphoreszenzfarbstoffs verwenden. Die gemessene Phasenverschiebung, als von jeweiligen Analyten abhängiger Meßparameter, beschreibt im Falle der intern referenzierten Sensoren das Intensitätsverhältnis zwischen der von der jeweiligen Analytkonzentration abhängigen Indikatorlumineszenz bzw. -fluoreszenz und der konstanten Lumineszenz bzw. Phosphoreszenz des Referenzmaterials, wie oben beschrieben.

Im Falle der Abklingzeitsensoren korreliert die gemessene Phasenverschiebung mit der Abklingzeit des jetzt als Indikator fungierenden Phosphoreszenzfarbstoffs des Referenzmaterials und hängt ebenfalls von der Konzentration des von diesem Abklingzeitsensor zu messenden Analyten ab. Hierdurch ist es möglich, ein Feld oder Array von intern referenzierten Sensoren und Abklingzeitsensoren herzustellen, die alle mit dem identischen Meßsystem ausgelesen werden können.

Die Sensoren des Sensorfelds können auf einem gemeinsamen Träger kombiniert sein. Der Träger kann eine Folie, eine von der Probe zu durchströmende Kassette oder auch ein planer oder faserartiger Lichtleiter sein.

Die Erfindung betrifft ferner ein Verfahren zur Bestimmung eines Parameters einer Probe mittels eines optischen Sensors bzw. Sensorfelds der oben diskutierten Bauart. Hierbei wird das Zeit- oder Phasenverhalten oder die zeitliche Intensitätsänderung der Lumineszenzantworten des Indikatormaterials kurzer Abklingzeit und des Referenzmaterials langer Abklingzeit zur Bildung einer Referenzgröße für die Bestimmung des Parameters verwendet. Als Referenzgröße kann auch ein Verhältnis der beiden Lumineszenzintensitätsanteile des Indikatormaterials kurzer Abklingzeit und des Referenzmaterials langer Abklingzeit verwendet werden, welches unabhängig von der Gesamtintensität des Lumineszenzsignals ist. Es besteht auch die Möglichkeit, dass die

Referenzgröße mit Hilfe einer zeitaufgelösten Messung ermittelt wird, wobei die Referenzgröße ein Verhältnis zwischen der Lumineszenzintensität während des Anregungsimpulses und der Lumineszenzintensität nach dem Ausschalten der Lichtquelle darstellt.

5

Bevorzugt werden die Luminophore der Sensoren des Sensorfelds durch eine einzige Lichtquelle gemeinsam erregt, und deren Lumineszenzantworten können von den jeweiligen Sensoren zugeordneten mehreren Detektoren erfaßt werden oder aber die Luminophore der Sensoren werden von mehreren jeweils zugeordneten Lichtquellen erregt und von einem einzigen Detektor gemeinsam erfasst.

10

Die Erfindung wird nun anhand von Ausführungsbeispielen anhand der beigefügten Figur erläutert.

15

Bei dem intern referenzierten Sensor, der einzeln oder als Array bzw. Feld mehrerer solcher Sensoren auf gemeinsamen Träger angebracht ist, handelt es sich um Sensoren der in der DE 197 33 341.9 bzw DE 198 29 657 beschriebenen Sensortypen bzw. um Sensoren zum Nachweis von pH, Chlorid oder anderen Ionen, CO₂ oder O₂ und dgl., wie sie insbesondere im medizinischen Gebiet Anwendung finden. Die das Indikator- und Referenzmaterial enthaltende Schicht ist in der Figur mit 1 bezeichnet und der Träger, auf dem die Sensorschicht befestigt ist, ist mit 3 bezeichnet. Dieser Träger 3 ist über einen nicht gezeigten Lichtleiter mit einer Lichtquelle und einem Fotodetektor eines fluorometrischen Meßgeräts verbunden. Bei den Lichtleitern kann es sich um planare Lichtleiter oder um Faseroptik handeln. Die Messung kann auch mit konventioneller Optik ohne Lichtleiter erfolgen. Die lichtundurchlässige Schicht ist in der Figur mit 5 bezeichnet. Die lichtundurchlässige Schicht 5 hat die Aufgabe, die Probe vor Wechselwirkung mit dem Anregungslicht zu schützen. Damit werden Verfälschungen des Meßsignals, wie sie z. B. durch in der Probe angeregte

20

25

30

Untergrundfluoreszenz entstehen können, ausgeschlossen. Die Abdeckschicht 5 kann eine geschwärzte Polymerschicht sein, z. B. mit Ruß.

- 5 Soll der Sensor zur Messung des pH oder Chlorid oder anderen Ionen verwendet werden, wird für die Abdeckschicht 5 ein Polyurethanhydrogel oder Poly-Hydroxyethylmethacrylat (HEMA) vorgeschlagen. Soll CO₂ oder O₂ oder ein anderes Gas gemessen werden, wird für die Abdeckschicht Silikon oder Teflon vorgeschlagen. Soll die Temperatur gemessen werden, wird für die Abdeckschicht Polyacrylnitril, Silikon oder Hydrogel vorgeschlagen.

- Der Sensor oder einer der Sensoren eines Array kann auch als Enzymoptode ausgeführt sein, etwa zur Messung von Glukose oder Lactat. In diesem Fall ist dann die Abdeckschicht 5 von einer Enzymschicht 7, z. B. Glukose-Oxidase oder Lactat-Oxidase, überlagert, die dann die notwendigen Signale an das eigentliche Sensormaterial 1 weitergibt. In der Figur ist diese Enzymschicht gestrichelt dargestellt.

- 20 Die Signale der intern referenzierten Lumineszenzsensoren der eingangs genannten Art lassen sich mit identischen Meßsystemen auslesen, wie solche optische Sensoren, bei denen die Änderung der Abklingzeit der Meßparameter ist. Diese Meßsysteme basieren jeweils auf Phasenmodulationstechniken.

- 25 Die identischen Phosphoreszenzfarbstoffe, die in den intern referenzierenden Sensoren als langlebige Referenzluminophoren benutzt werden und hier von der Abdeckschicht 5 abgedeckt sind, können gleichzeitig auch als Lumineszenzindikator in Abklingzeitsensoren verwendet werden. Ein Beispiel hierfür ist der Rhutenium-tris-4,7-diphenyl-1,10-phenanthrolin-Komplex. Eingebaut in eine Matrix aus Polyacrylnitril ist dieser Farbstoff für alle potentiellen chemischen Bestandteile einer Probe

nicht zugänglich und bildet somit einen idealen Referenzstandard für die intern referenzierten Sensoren. In dieser Umgebung wird seine Lumineszenzabklingzeit nur von der Temperatur der Probe beeinflusst und stellt damit einen idealen intern referenzierten Abklingzeit-Temperatursensor dar. Wird der Farbstoff hingegen in einem hydrophoben, gut gasdurchlässigen Polymer eingebaut, hängt seine Abklingzeit vom jeweiligen Gaspartialdruck der Probe ab. Damit ist ein solches Material ein intern referenzierter Gassensor, beispielsweise ein Sauerstoffsensor.

Ein identisches Phasendetektionssystem kann zum Auslösen der Signale, sowohl von intern referenzierten Sensoren als auch Abklingzeitsensoren auf der Basis der identischen Phosphoreszenzfarbstoffe, benutzt werden. Die gemessene Phasenverschiebung als vom Analyten abhängiger Meßparameter, gemessen beispielsweise bei einer Modulationsfrequenz von 45 kHz, beschreibt im Falle der intern referenzierten Sensoren das Intensitätsverhältnis zwischen der von der jeweiligen Analytkonzentration abhängigen Indikatorfluoreszenz und der konstanten Phosphoreszenz des Referenzmaterials gemäß folgender Gleichung:

$$\cot\Phi = A_{flu} \cdot \cot\Phi_{flu} + A_{flu}/A_{ref} \cdot \sin\Phi_{ref}$$

Im Falle der Abklingzeitsensoren korreliert die gemessene Phasenverschiebung mit der Abklingzeit des jetzt als Indikator fungierenden Phosphoreszenzfarbstoffs und hängt ebenfalls von der Konzentration des zu messenden Analyten ab, gemäß folgender Gleichung:

$$\tan\Phi = 2 \cdot \pi \cdot f_{mod} \cdot \tau$$

Hierdurch ergänzen sich die intern referenzierten und Abklingsensoren auf ideale Weise miteinander. Es lässt sich damit ein Array von intern referenzierten Sensoren und Abklingzeitsensoren herstellen, die alle mit dem identischen Meßsystem ausgelesen werden können.

Die folgende Tabelle stellt eine Auswahl von Sensoren dar, die in einem solchen Array miteinander kombiniert werden können. Alle diese Sensoren

werden mit einer sinusförmig modulierten Leuchtdiode angeregt, wobei die Modulationsfrequenz immer gleich bleibt, z. B. 45 kHz beträgt.

Das bevorzugte Array für diagnostische Blutanalysen besteht aus allen in
5 der folgenden Tabelle aufgeführten Sensoren, mit Ausnahme von Temperatur und Glukose.

Ein für Biotechnologie und Zellzucht bevorzugtes Array besteht aus Sensoren für die Parameter pH, pCO₂, pO₂ und Temperatur.

10

Analyt	Sensorschema	Meßbereich	Phasensignale
pH-Wert	DLR*	6-8	55-23°
CO ₂	DLR*	1-50 Torr	22-45°
Chlorid (Salinität)	DLR*	10-600 mM	30-51°
15 Sauerstoff	Abklingzeit	1-300 Torr	58-33°
Temperatur	Abklingzeit	0-50°C	43-26°
Glucose	Abklingzeit	1-100 mM	33-58°

20 *intern referenzierter Sensor der eingangs genannten Art

In der Figur ist mit dem Pfeil 9 das von der Lichtquelle durch einen Lichtleiter kommende Anregungslicht dargestellt und mit dem Pfeil 11 das
25 Licht der Lumineszenzantworten von Indikator- und Referenzmaterial, welche durch diesen oder einen anderen Lichtleiter zum Photodetektor geleitet wird. Im Falle mehrerer Sensoren können die Sensoren nebeneinander voneinander getrennt auf dem Träger 3 angeordnet sein oder sie können auch vermischt vorliegen.

Der hierin benutzte Begriff "Probe" beinhaltet Verbindungen, Oberflächen, Lösungen, umweltrelevante Flüssigkeiten (Abwässer, Regenwasser, Trinkwasser, Flusswasser, Meerwasser), Industrie Flüssigkeiten und biologische Flüssigkeiten (z. B. Blut, Blutplasma, Blutserum, Urin, Cerebrospinalflüssigkeit), Emulsionen, Suspensionen, Gemische, Zellkulturen, Fermentationskulturen, Zellen, Gewebe, Sekrete und/oder Derivate oder Extrakte davon.

Der hierin auch benutzte Begriff "Analyt" betrifft Elemente, Ionen, Verbindungen oder Salze, Dissoziationsprodukte, Polymere, Aggregate oder Derivate davon.

Für die intern referenzierten Sensoren kommen z. B. in Frage:

- pH-Optoden mit Fluoreszeinderivaten als Indikator;
- 15 - pH-Optoden mit covalent gebundenen Hydroxypyren-trisulfonsäure als Indikator;
- Kohlendioxid-, Schwefelwasserstoff- und Ammoniumsensoren auf der Basis von Fluoreszinderivaten oder Rhodaminfarbstoffen als Indikator;
- 20 - optische Schwermetallsensoren auf der Basis von Fluoreszenzlöschung;
- optische Ionen-sensitiven Sensoren zur Bestimmung von Calcium oder Magnesium mit PET-Indikatoren, wie etwa Calciumgrün, Calciumkarmesin- oder Fura-2;
- 25 - Kationen-Sensoren zur Bestimmung von Natrium, Kalium, Lithium, Magnesium, Kalzium z. B. auf der Basis von PET-Naphtalimid-Indikatoren oder auch Zink, Blei, Barium, Cadmium, Quecksilber, Lanthan;
- Anionen-Sensoren auf der Basis von Fluoreszenzlöschung von
- 30 Acridin- und Bisacridin-Fluorophoren zum Erfassen von Chlorid, Bromid und Jodid;

- Anionen-Sensoren zur Messung von Chlorid, Bromid oder Nitrat auf der Basis von potential-empfindlichen Farbstoffen (wie etwa Rhodamine oder Styryl-Fluorophore);
- Kationen-Sensoren zur Messung von Kalium oder Natrium auf der Basis von potential-empfindlichen Farbstoffen;
- Sensoren mit fluorogenen Reaktanten zur Messung von Aminen, Aldehyden oder Alkoholen;
- Sensoren für Metabolite, wie Glukose, Laktat, Harnstoff, Kreatinin auf der Basis von fluorogenen Rezeptoren, beruhend auf Borsäurederivaten.

Als Biosensoren für verschiedene Metabolite kommen z. B. in Frage:

- enzymatische Sensoren zum Erfassen von Glukose oder Lactat auf der Basis von Fluoreszenz-pH-optoden als Wandlerschicht 7;
- enzymatische Sensoren zum Erfassen von Harnstoff oder Kreatinin auf der Basis einer Fluoreszenz-Ammonium-,pH oder Ammoniumoptode;
- einen mikrobiellen Sensor zur Messung des biologischen Sauerstoffbedarfs mit einem fluoreszenten pH-Sensor als Wandler;
- enzymatische Sensoren zur Bestimmung von Glukose oder anderen Substraten auf der Basis der Messung der intrinsischen Fluoreszenz der Enzyme oder involvierten co-Enzyme (wie etwa in NADH).

Als Biosensoren auf Affinitätsbasis kommen z. B. in Frage:

- Immunosensoren mit oberflächenimmobilisierten Antigenen oder Antikörpern und kompetitiver Bindung von fluorophor-markierten Antikörpern;
- Biosensoren zum Identifizieren und Quantifizieren von Oligo-Nukleotiden oder DNA-Strängen auf der Basis von kompetitiver Bindung von fluorophor-markierten Oligo-Nukleotiden;
- Biosensoren zum Identifizieren und Quantifizieren von Oligo-Nukleotiden oder DNA-Strängen mit eingelagerten Farbstoffen.

Typische Gebiete für die Anwendung der erfindungsgemäßen Sensoren und Sensorfelder sind:

- die Erfassung von Gasen, Elektrolyten und Metaboliten in Körperflüssigkeiten, wie etwa Blut, Serum, Plasma oder Urin,;
- 5 - zweidimensionale Abbildung chemischer Parameter (z. B. transcutane Anwendungen);
- diagnostische Bestimmung von Antikörpern, Antigenen und Oligo-Nukleotiden in Körperflüssigkeiten;
- faseroptische Erfassung in Geweben oder gesamten Organen von Mensch oder Tier;
- 10 - Immunoassays in durchsatzstarken Screening-Anwendungen;
- Online-Nahrungsmittelanalyse (Bestimmung von Frische oder Aufbewahrungsbedingungen);
- Nahrungsmittelanalyse (genetische Tests);
- 15 - Umweltanalytik (fluorometrische Bestimmung von Huminsäuren, Chlorophyll oder polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffen (PAH));
- Kalibrationsfreie Erfassungssysteme zur Steuerung von Kulturbedingungen in Bioreaktoren und Wachstumskammern;
- 20 - Mikroplates mit integrierten optischen chemischen Sensoren;
- Immunosensoren zum Erfassen von mikrobiologischer Kontamination.

Ansprüche

1. Optischer Sensor, zur Bestimmung zumindest eines Parameters in
5 einer Probe, mit einem auf den Parameter ansprechenden
Indikatormaterial (in 1) kurzer Abklingzeit und einem auf den
Parameter nicht ansprechenden Referenzmaterial (in 1) langer
Abklingzeit zur Erfassung eines den zu bestimmenden Parameter
anzeigenden Meßsignals auf der Basis der gemeinsam erfaßten
10 Lumineszenzenantworten des Indikator- und Referenzmaterials,
dadurch gekennzeichnet,
dass das Indikatormaterial und das Referenzmaterial auf einem
gemeinsamen Träger (3) immobilisiert sind und dass die zur Probe
weisende Seite des Indikatormaterials und des Referenzmaterials von
15 einer Schicht (5) abgedeckt ist, die einen Kontakt zwischen dem
Indikatormaterial und der Probe erlaubt, jedoch für das zur Erregung
des Indikator- und Referenzmaterials verwendete Licht im
wesentlichen undurchlässig ist.
- 20 2. Optischer Sensor nach Anspruch 1,
dadurch gekennzeichnet,
dass er zur Messung von Parametern aus biologischen Flüssigkeiten,
insbesondere Körperflüssigkeiten, wie etwa Blut, oder Kulturmedien
ausgelegt ist, insbesondere zumindest ein Parameter von pH, O₂,
25 CO₂, Natrium, Kalium, Calcium, Chlorid, Lithium, Magnesium oder
eine Kombination davon.
3. Optischer Sensor nach Anspruch 1 oder 2,
dadurch gekennzeichnet,
30 dass die das Indikator- und Referenzmaterial abdeckende Schicht (5)
für die zu messende, den Parameter bestimmende Substanz in der
Probe durchlässig ist.

4. Optischer Sensor nach Anspruch 1, 2 oder 3,
dadurch gekennzeichnet,
dass die das Indikator- und Referenzmaterial abdeckende Schicht (5)
geschwärzt ist.

5

5. Optische Sensor nach einem der vorhergehenden Ansprüche,
dadurch gekennzeichnet,
dass die das Indikator- und Referenzmaterial abdeckende Schicht (5)
eine Polymerschicht ist, in die Pigmente, insbesondere Ruß oder
Metalloxid, z. B. Eisenoxid oder Titandioxid, eingebettet sind.

10

6. Optischer Sensor nach einem der vorhergehenden Ansprüche,
dadurch gekennzeichnet,
dass die das Indikator- und Referenzmaterial abdeckende Schicht (5)
zur Messung des pH oder von Chlorid oder anderen Ionen eine für in
der Probe gelöste Substanzen permeable, insbesondere
ionenpermeable Hydrogelschicht ist, die z. B. hydrophiles
Polyurethan oder/und Poly-Hydroxyethylmethacrylat oder/und Ruß
enthält,
oder zur Messung von Gasen, wie CO₂, O₂, eine für unter
Normalbedingungen gasförmige Substanzen permeable und
gegebenenfalls ionenimpermeable Schicht, z. B. eine Silikon- oder
Teflonschicht ist.

15

20

7. Optischer Sensor nach einem der vorhergehenden Ansprüche,
dadurch gekennzeichnet,
dass die das Indikator- und Referenzmaterial abdeckende Schicht (5)
unter Bildung einer Enzymoptode von einer für die zu messende
Substanz spezifischen Enzymschicht (7) überlagert ist, z. B. Glukose-
Oxidase zur Messung von Glukose oder Lactat-Oxidase zur Messung
von Lactat.

25

30

8. Optischer Sensor nach einem der vorhergehenden Ansprüche,
dadurch gekennzeichnet,
dass der Träger (3) ein zumindest teilweise transparenter Träger ist.
- 5 9. Optischer Sensor nach einem der vorhergehenden Ansprüche,
dadurch gekennzeichnet,
dass unter Bildung eines Sensorfelds an dem Träger (3) zumindest
ein auf einen zweiten Parameter ansprechender zweiter optischer
Sensor (in 1) angebracht ist, wobei der zweite optische Sensor (in
10 1) nach dem Oberbegriff von Anspruch 1 ausgeführt sein kann.
10. Optischer Sensor nach Anspruch 9,
dadurch gekennzeichnet,
dass von der Abdeckschicht (5) zumindest zwei der Sensoren
15 gemeinsam abgedeckt sind.
11. Optisches Sensorfeld zur Bestimmung einer Mehrzahl von
Parametern in einer Probe, mit zumindest einem ersten Sensor (in 1),
der ein auf einen ersten Parameter ansprechendes Indikatormaterial
20 kurzer Abklingzeit und ein zugeordnetes, auf den Parameter nicht
ansprechendes Referenzmaterial langer Abklingzeit zur Erfassung
eines den zu bestimmenden Parameter anzeigenden Meßsignals auf
der Basis der gemeinsam erfassten Lumineszenzantworten des
Indikator- und Referenzmaterials aufweist, und
25 mit zumindest einem auf einen zweiten Parameter ansprechenden
zweiten optischen Sensor (in 1).
- 30

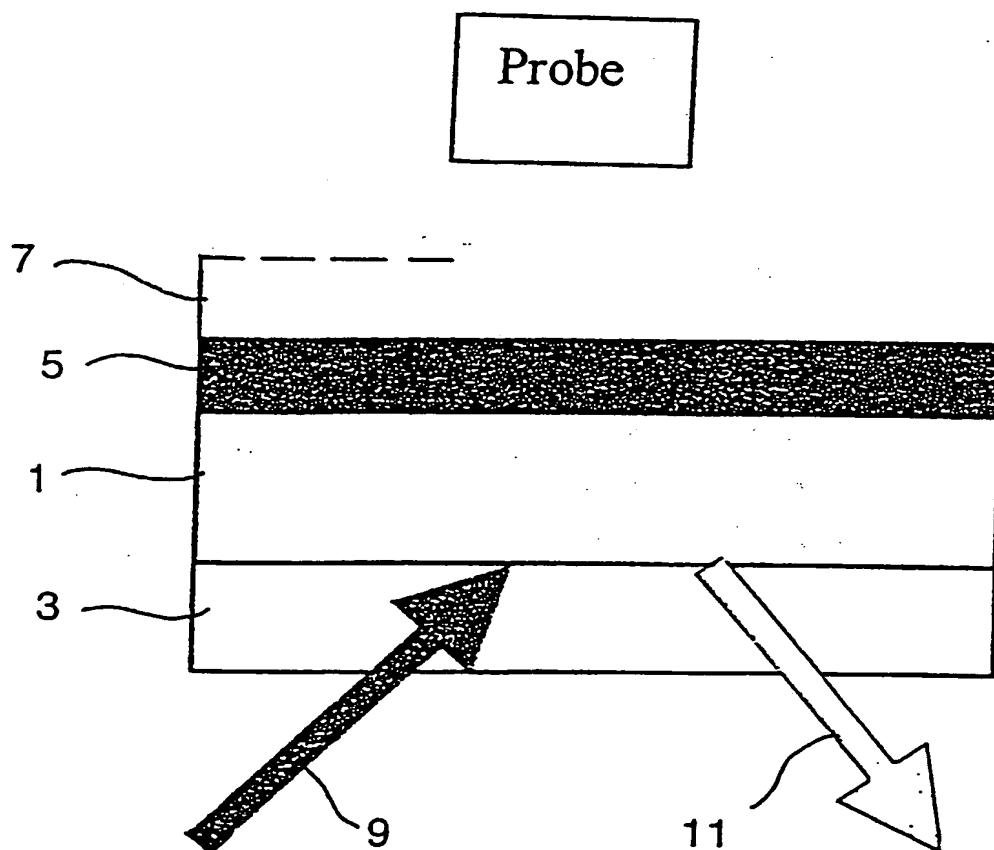
12. Optisches Sensorfeld nach Anspruch 11,
dadurch gekennzeichnet,
dass das Indikatormaterial des zweiten Sensors eine sich in
Abhängigkeit von dem zweiten Parameter veränderliche Abklingzeit
oder/und eine sich in Abhängigkeit von dem zweiten Parameter
veränderliche Lumineszenzintensität aufweist.
13. Optisches Sensorfeld nach Anspruch 11 oder 12,
dadurch gekennzeichnet,
dass der zweite Sensor (in 1) ein auf den zweiten Parameter
ansprechendes Indikatormaterial kurzer Abklingzeit und ein
zugeordnetes, auf den Parameter nicht ansprechendes
Referenzmaterial langer Abklingzeit zur Erfassung eines den zu
bestimmenden Parameter anzeigenden Meßsignals auf der Basis der
gemeinsam erfassten Lumineszenzantworten des Indikator- und
Referenzmaterials aufweist.
14. Optisches Sensorfeld nach einem der Ansprüche 11 bis 13,
dadurch gekennzeichnet,
dass der erste Sensor, und im Falle von Anspruch 13 gegebenenfalls
auch der zweite Sensor, nach einem der Ansprüche 1 bis 8
ausgeführt ist.
15. Optisches Sensorfeld nach einem der Ansprüche 11 bis 14,
dadurch gekennzeichnet,
dass das Indikatormaterial des zweiten optischen Sensors ein
Lumineszenzfarbstoff, bevorzugt aus der Gruppe der
lumineszierenden Übergangsmetallkomplexe mit Ru, Re, Os, Rh, Ir
oder Pt als Zentralatom und α -Diiminliganden ausgewählt ist.

16. Optisches Sensorfeld nach einem der Ansprüche 11 bis 15,
dadurch gekennzeichnet,
dass im Falle eines Abklingzeitsensors die Abklingzeit oder/und die
spektralen Eigenschaften des Indikatormaterials des zweiten Sensors
im Bereich der Abklingzeiten bzw. der spektralen Eigenschaften des
Referenzmaterials des ersten Sensors liegt bzw.liegen.
17. Optisches Sensorfeld nach einem der Ansprüche 11 bis 16,
dadurch gekennzeichnet,
dass der erste Sensor auf pH oder CO₂ oder Chlorid bzw. Salinität
anspricht.
18. Optisches Sensorfeld nach einem der Ansprüche 11 bis 17,
dadurch gekennzeichnet,
dass der zweite optische Sensor ein Abklingzeitsensor zur Messung
der Temperatur ist.
19. Optisches Sensorfeld nach einem der Ansprüche 11 bis 18,
dadurch gekennzeichnet,
dass der zweite optische Sensor ein Abklingzeitsensor zur Messung
eines Gases, bevorzugt O₂ ist.
20. Optisches Sensorfeld nach einem der Ansprüche 11 bis 19,
dadurch gekennzeichnet,
dass es zur Messung von Parametern aus biologischen Flüssigkeiten,
insbesondere Körperflüssigkeiten, wie etwa Blut, oder Kulturmedien
ausgelegt ist, insbesondere zumindest ein Parameter von pH, O₂,
CO₂, Natrium, Kalium, Calcium, Chlorid, Lithium, Magnesium oder
eine Kombination davon.

21. Optisches Sensorfeld nach einem der Ansprüche 11 bis 20,
 dadurch gekennzeichnet,
 dass der erste Sensor einen pH-Sensor und einen CO₂-Sensor
 umfasst, und dass der zweite Sensor einen O₂-Abklingzeitsensor und
5 gegebenenfalls einen Temperatur-Abklingzeitsensor umfasst.
22. Optisches Sensorfeld nach einem der Ansprüche 11 bis 21,
 dadurch gekennzeichnet,
 dass die Sensoren des Sensorfeldes auf einem gemeinsamen Träger
10 (3) angeordnet sind.
23. Verfahren zur Bestimmung zumindest eines Parameters einer Probe,
 dadurch gekennzeichnet,
 dass ein optischer Sensor bzw. ein Sensorfeld nach einem der
15 vorhergehenden Ansprüche verwendet wird.
24. Verfahren nach Anspruch 23,
 dadurch gekennzeichnet,
 dass die Indikator- und Referenzmaterialien des Sensors oder der
20 Sensoren durch eine einzige Lichtquelle gemeinsam erregt werden.
25. Verfahren nach Anspruch 23 oder 24,
 dadurch gekennzeichnet,
 dass zur Messung nur eine einzige Lichtquelle, jedoch mehrere den
25 jeweiligen Sensoren zugeordnete Detektoren verwendet werden.
26. Verfahren nach Anspruch 23,
 dadurch gekennzeichnet,
 dass die Lumineszenzantworten der Indikator- und
30 Referenzmaterialien des Sensors oder der Sensoren durch einen
 einzigen Detektor gemeinsam erfaßt werden.

27. Verfahren nach Anspruch 23 oder 26,
dadurch gekennzeichnet,
dass zur Messung den jeweiligen Sensoren zugeordnete Lichtquellen,
5 jedoch nur ein einziger Detektor verwendet werden.
28. Verfahren nach Anspruch 24 und 26,
dadurch gekennzeichnet,
dass die mehreren Sensoren des Sensorfelds voneinander getrennt
10 angeordnet sind und dass die Lichtquelle und der Detektor relativ zu
dem Sensorfeld zwischen den einzelnen Sensoren bewegt werden.
29. Verfahren nach einem der Ansprüche 23 bis 28,
dadurch gekennzeichnet,
15 dass das Anregungslicht für den Sensor oder die Sensoren mit einer
einzigen konstanten Frequenz moduliert wird, z. B. 45 KHz.

Fig. 1



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

national Application No

EP 02/00337

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 G01N21/64 G01N33/58

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 G01N

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y A	DE 198 29 657 A (KLIMANT INGO DR) 4 February 1999 (1999-02-04) cited in the application page 3, line 3 - line 35 page 4, line 17 - line 18; figure 6 ---	1,11,23 2,20,24, 26
Y A	US 5 114 676 A (LEINER MARCO J ET AL) 19 May 1992 (1992-05-19) column 4, line 40 -column 5, line 7; figures 1-3 ---	1,11,23 2-7,24
Y A	EP 0 907 074 A (AVL MEDICAL INSTR) 7 April 1999 (1999-04-07) page 4, line 42 - line 56; figure 1 ---	1,11,23 2-5,24
	--- -/--	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *G* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

12 April 2002

Date of mailing of the international search report

03/05/2002

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Stuebner, B

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

National Application No
PCT/JP 02/00337

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 5 577 137 A (GROGER HOWARD P ET AL) 19 November 1996 (1996-11-19)	11,23
A	column 5, line 52 -column 7, line 31; figures 3,4	12,13, 22, 24-26,29
A	----- US 5 618 732 A (PEASE JOHN S ET AL) 8 April 1997 (1997-04-08) column 7, line 39 - line 62	1,11,23
A	----- US 5 462 879 A (BENTSEN JAMES G) 31 October 1995 (1995-10-31) column 11, line 47 -column 12, line 6 -----	1,11,23

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

national Application No

EP 02/00337

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE 19829657	A	04-02-1999	DE 19829657 A1	04-02-1999
			WO 9906821 A1	11-02-1999
			EP 1000345 A1	17-05-2000
			JP 2001512236 T	21-08-2001
US 5114676	A	19-05-1992	AT 390517 B	25-05-1990
			AT 197488 A	15-10-1989
			DE 58909153 D1	11-05-1995
			DK 376389 A	05-02-1990
			EP 0354204 A2	07-02-1990
			JP 1950767 C	10-07-1995
			JP 2167448 A	27-06-1990
			JP 6082100 B	19-10-1994
EP 0907074	A	07-04-1999	AT 167897 A	15-11-2001
			EP 0907074 A2	07-04-1999
			JP 11194094 A	21-07-1999
			US 6254829 B1	03-07-2001
US 5577137	A	19-11-1996	NONE	
US 5618732	A	08-04-1997	AT 162892 T	15-02-1998
			CA 2141451 A1	17-02-1994
			DE 69316757 D1	05-03-1998
			DE 69316757 T2	07-05-1998
			DK 653066 T3	23-09-1998
			EP 0653066 A1	17-05-1995
			ES 2113547 T3	01-05-1998
			JP 9502253 T	04-03-1997
			WO 9403812 A1	17-02-1994
			US 5709994 A	20-01-1998
US 5462879	A	31-10-1995	AT 164944 T	15-04-1998
			CN 1133088 A	09-10-1996
			DE 69409549 D1	14-05-1998
			DE 69409549 T2	19-11-1998
			EP 0760093 A1	05-03-1997
			JP 9503866 T	15-04-1997
			WO 9510766 A1	20-04-1995
			US 5518694 A	21-05-1996

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

nationales Aktenzeichen

PCT 02/00337

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 G01N21/64 G01N33/58

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 7 G01N

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y A	DE 198 29 657 A (KLIMANT INGO DR) 4. Februar 1999 (1999-02-04) in der Anmeldung erwähnt Seite 3, Zeile 3 - Zeile 35 Seite 4, Zeile 17 - Zeile 18; Abbildung 6 ---	1,11,23 2,20,24, 26
Y A	US 5 114 676 A (LEINER MARCO J ET AL) 19. Mai 1992 (1992-05-19) Spalte 4, Zeile 40 - Spalte 5, Zeile 7; Abbildungen 1-3 ---	1,11,23 2-7,24
Y A	EP 0 907 074 A (AVL MEDICAL INSTR) 7. April 1999 (1999-04-07) Seite 4, Zeile 42 - Zeile 56; Abbildung 1 ---	1,11,23 2-5,24
	--- -/-	

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

12. April 2002

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

03/05/2002

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Stuebner, B

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	US 5 577 137 A (GROGER HOWARD P ET AL) 19. November 1996 (1996-11-19)	11,23
A	Spalte 5, Zeile 52 -Spalte 7, Zeile 31; Abbildungen 3,4	12,13, 22, 24-26,29
A	--- US 5 618 732 A (PEASE JOHN S ET AL) 8. April 1997 (1997-04-08) Spalte 7, Zeile 39 - Zeile 62	1,11,23
A	--- US 5 462 879 A (BENTSEN JAMES G) 31. Oktober 1995 (1995-10-31) Spalte 11, Zeile 47 -Spalte 12, Zeile 6 -----	1,11,23

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichung zur selben Patentfamilie gehören

ationales Aktenzeichen

/EP 02/00337

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
DE 19829657 A	04-02-1999	DE 19829657 A1 WO 9906821 A1 EP 1000345 A1 JP 2001512236 T	04-02-1999 11-02-1999 17-05-2000 21-08-2001
US 5114676 A	19-05-1992	AT 390517 B AT 197488 A DE 58909153 D1 DK 376389 A EP 0354204 A2 JP 1950767 C JP 2167448 A JP 6082100 B	25-05-1990 15-10-1989 11-05-1995 05-02-1990 07-02-1990 10-07-1995 27-06-1990 19-10-1994
EP 0907074 A	07-04-1999	AT 167897 A EP 0907074 A2 JP 11194094 A US 6254829 B1	15-11-2001 07-04-1999 21-07-1999 03-07-2001
US 5577137 A	19-11-1996	KEINE	
US 5618732 A	08-04-1997	AT 162892 T CA 2141451 A1 DE 69316757 D1 DE 69316757 T2 DK 653066 T3 EP 0653066 A1 ES 2113547 T3 JP 9502253 T WO 9403812 A1 US 5709994 A	15-02-1998 17-02-1994 05-03-1998 07-05-1998 23-09-1998 17-05-1995 01-05-1998 04-03-1997 17-02-1994 20-01-1998
US 5462879 A	31-10-1995	AT 164944 T CN 1133088 A DE 69409549 D1 DE 69409549 T2 EP 0760093 A1 JP 9503866 T WO 9510766 A1 US 5518694 A	15-04-1998 09-10-1996 14-05-1998 19-11-1998 05-03-1997 15-04-1997 20-04-1995 21-05-1996

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.